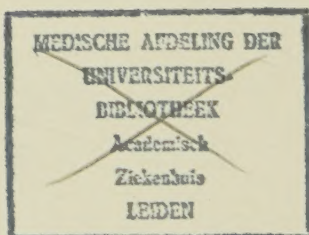


1903



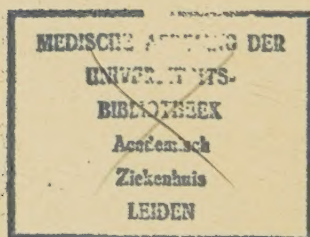
LAURENTIJS
Wassstraat 31
LEIDEN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU COLLARGOL
EN INJECTIONS INTRA-VEINEUSES





1
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 28

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU COLLARGOL
EN INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 3 décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis CHARPENTIER

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Sergines (Yonne), le 18 avril 1880



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9.

1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.		X.
Clinique des maladies des enfants.		GAYET.
Physique médicale		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie		WEILL.
Matière médicale et Botanique		MONOYER.
Parasitologie.		HUGOUNEQ.
Anatomie		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.		BEAUVISAGE.
Physiologie		LORTET.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie externe		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique		TEISSIER.
Médecine opératoire.		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.		MAYET.
Médecine légale		TRIPPIER.
Hygiène.		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire M. DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Accouchements.	FABRE, —
Matière médicale	MOREAU, —
Anatomie topographique.	DURAND, —

AGRÉGÉS

MM. ROUX.	MM. SIRAUD.	MM. BÉRARD.	MM. VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBU.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVE-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch...
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SOULIER, Président ; FLORENCE, Assesseur ;
MM. BARRAL et DURAND, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Je dédie ces quelques pages comme
témoignage de ma reconnaissance et
de ma profonde affection.

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur SOULIER

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

MÉDECIN HONORAIRE DES HÔPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

AVANT PROPOS

Au début de ce travail, c'est pour nous un devoir agréable de remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont bien voulu s'intéresser à nous dans le cours de nos études médicales.

Nous remercions tout d'abord M. le docteur Bazy, chirurgien de l'hôpital Beaujon, de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné; il a été notre premier maître en chirurgie et son enseignement, si clinique et en même temps si affable, sera de ceux dont nous garderons un souvenir ineffaçable.

M. le professeur Soulier nous a inspiré le sujet de ce travail, mettant à notre disposition les ressources de son laboratoire; il nous a toujours accueilli avec beaucoup de bienveillance, ne nous ménageant pas ses conseils si utiles à notre expérience si peu exercée. Aujourd'hui il nous fait le grand honneur de présider notre thèse; nous tenons à l'assurer de notre entière et respectueuse reconnaissance.

M. le professeur agrégé Pic a bien voulu nous

guider au début de nos recherches, nous le prions de vouloir croire à notre sincère gratitude.

M. le docteur Petitjean, nous a apporté son précieux concours jusque dans les moindres détails de notre étude expérimentale, qu'il reçoive l'assurance de nos sentiments les plus dévoués.

INTRODUCTION

Pouvoir antiseptique de l'Argent. — Historique

Les propriétés antifermentescibles de l'argent sont bien connues ; depuis longtemps il est de notion courante que les mets se conservent mieux dans les plats d'argent. Dans certains pays, comme la Thessalie, on avait l'habitude de mettre des pièces d'argent sur les plaies ; c'est encore de cette manière, dit-on, que l'on traite aujourd'hui l'erysipèle en Italie.

Si l'on veut arriver à la démonstration scientifique de cette propriété de l'argent, il faut remonter aux travaux de Raulin sur la chimie de la végétation.

Raulin avait trouvé la composition d'un liquide merveilleux, dans lequel l'*aspergillus niger* pouvait en six jours, dans un litre et demi de ce liquide, atteindre un développement de 25 grammes, chiffre respectable en raison de la légèreté des moisissures. Il voulut alors expérimenter l'action des différentes substances chimiques sur le développement de cette plante, il essaya d'abord l'action des sels d'argent et pour cela il eut recours au nitrate d'argent qu'il mélangea en proportions différentes dans son milieu artificiel. Ses expériences lui démontrèrent que le nitrate d'argent est extrêmement vénéneux et qu'à

la dose de 0 gr. 0003 pour 500 gr. de liquide, c'est-à-dire dans la proportion de $1/1.600.000^e$ du poids du liquide, la végétation est encore influencée, alors que pour le sublimé la proportion n'est que de $1/512.000$ et pour le bichlorure de platine $1/8.000$. En outre, en essayant de faire végéter l'*aspergillus* dans un vase d'argent; Raulin fut fort surpris de n'obtenir que des traces à peine appréciables de mycélium; il expliquait ce fait par l'action chimique du liquide sur le métal qui se transforme, en proportion très minime, en sel d'argent réagissant à son tour sur la végétation. Un sel d'argent s'est-il bien formé? Sans vouloir entrer en discussion contre l'explication fournie par Raulin, nous ferons remarquer les phénomènes suivants observés par M. le professeur Soulier. Si l'on plonge une lame d'argent dans un liquide où l'on fait végéter de l'*aspergillus niger*, la culture s'arrête; si on retire la lame d'argent, la culture reprend; or si un sel s'était formé, il aurait persisté dans le liquide et se serait opposé au développement de la culture.

Coupin, dans le laboratoire de G. Bonnier, a fait des recherches analogues sur la germination du blé et a constaté que le nitrate d'argent est toxique dans la proportion de $1/34.482$.

D'après Strauss, le bacille de Koch ne se développerait pas dans un bouillon de culture placé dans une capsule d'argent.

En 1896, le docteur Follet, faisant des cultures microbiennes sur pommes de terre, s'aperçut qu'elles ne poussaient pas lorsqu'on isolait les milieux de culture des parois du tube par un fil d'argent; il observa

aussi que les plaies suturées avec des fils d'argent se cicatrisaient plus rapidement que les autres.

Le docteur Vincent a montré d'une façon originale la toxicité de l'argent pour les organismes inférieurs en étudiant comparativement la flore microbienne des pièces d'or, d'argent et de bronze. Il a reconnu ainsi que ce sont les pièces d'or et de bronze qui renferment le plus de microbes. Si maintenant, après avoir stérilisé à la flamme des pièces de monnaie, on répand à leur surface des cultures de microbes déterminés, on remarque qu'après cinq jours, le bacille d'Eberth et le bacille de la diphtérie vivent encore sur les pièces d'or, tandis qu'après six heures, il ne reste plus un seul microbe sur les pièces d'argent.

La nocivité de l'argent pour les microbes et autres organismes inférieurs est donc un fait bien démontré, de telle sorte, que l'on a pu dire que « l'argent, comme la langue d'Esope, est à la fois la meilleure et la pire des choses, non seulement par sa valeur vénale, mais encore par sa nature chimique. »

C'est en s'inspirant des travaux de Raulin que l'on tenta d'user de l'argent en thérapeutique. Depuis plus de 15 ans, le docteur Lamarre de Saint-Germain emploie l'argent métallique qu'il donne en pilules dans beaucoup de maladies. Depuis 1896, le docteur Follet se sert de la préparation suivante : il chauffe dans une capsule du sérum artificiel et y ajoute 1 gr. de poudre d'argent porphyrisé ; le tout est émulsionné avec un mélange de 60 gr. de sérum artificiel et 10 gr. d'huile au gaiacol et à l'eucalyptol ; la quantité du mélange est injectée chaque fois. Les injections sont répétées

une à deux fois par semaine, elles sont faites dans les muscles de la cuisse. Follet traita ainsi des tuberculeuses aiguës et chroniques, les résultats furent satisfaisants ; au bout de quelques mois à un an, les malades augmentèrent de poids ; la toux et l'expectoration disparurent graduellement et la plupart furent considéré comme complètement guéris.

Ces tentatives étaient intéressantes à signaler ; elles n'eurent aucun retentissement et c'est aux Allemands, à Crédé et Beyer, que nous devons d'avoir vulgarisé l'emploi de l'Argent comme antiseptique en thérapeutique. En 1895, d'après Netter, Crédé apprit de Halsted, chirurgien de Baltimore, les propriétés antiseptiques de l'argent en lames appliqué sur les plaies ; il observa que les feuilles d'argent se dissolvaient en donnant du lactate d'argent. Il eut alors l'idée de recourir à ce sel et aux composés organiques de l'argent ; il employa, outre le lactate d'argent, (lactol) le citrate d'argent (itrol), qui lui donnèrent de très bons résultats comme antiseptiques, aussi bien dans le traitement des plaies que pour les opérations chirurgicales. Ces sels présentaient l'inconvénient de coaguler les liquides albumineux et de former ainsi une couche imperméable au-dessous de laquelle les germes virulents pouvaient se développer ; de plus, ils étaient irritants, d'où l'impossibilité de les employer dans les affections médicales, sous la peau, dans le tube digestif et dans les veines. C'est alors que Crédé eût recours à une forme allotropique de l'argent, découverte par Carey Lea, l'argent collaïdal que l'usine de Heyden livre maintenant sous le nom de collargol Crédé.

Les premières recherches de Crédé sur ce corps furent exposées au congrès de Moscou en 1897; depuis le collargol a été employé avec un égal succès par des médecins et des vétérinaires dans un grand nombre de maladies; nous y reviendrons d'ailleurs à l'occasion des applications thérapeutiques.

Le plan de notre travail est d'ailleurs le suivant :

I. — Du collargol au point de vue chimique.

II. — Répartition du collargol dans l'organisme après l'injection intra-veineuse et mécanisme de son action.

III. — Toxicité du collargol.

IV. — Applications thérapeutiques.

CHAPITRE PREMIER

Du collargol au point de vue chimique

Le collargol peut se préparer de plusieurs manières; celui que Crédé employa pour la première fois est une forme allotropique de l'argent découverte en 1889 par Carey Lea. On l'obtient en faisant agir le sulfate ferreux sur le nitrate d'argent.

On procède de la façon suivante : on mélange deux solutions dont la première renferme :

200 cc. d'azotate d'argent à 10/100.

100 cc. de sel de seignette à 20/100.

800 cc. d'eau.

La seconde contient :

107 cc. d'une solution de sulfate ferreux à 30/100.

200 cc. d'une solution de sel de Seignette à 20/100.

800 cc. d'eau.

En versant la deuxième solution dans la première on voit se produire une poudre brillante, rouge, prenant sur le filtre un éclat bronzé. Elle renferme 98,7 p. 100 d'argent; le reste est du tartrate de fer.

Danlos et Cothureau ont indiqué un autre mode de préparation donnant un corps qui possède les mêmes propriétés que le collargol de Crédé. Cette préparation est basée sur la réduction d'une solution de nitrate d'argent par le citrate ferreux.

Le mode opératoire est le suivant :

1° Prendre 100 grammes d'acide citrique, les dissoudre dans de l'eau distillée et saturer avec de l'ammoniaque jusqu'à coloration par la phthaléine. Compléter à 500 cc. avec de l'eau distillée.

2° Faire une solution avec 186 grammes de sulfate ferreux ammoniacal et de l'eau distillée en quantité suffisante pour 500 cc.

3° Mélanger les deux solutions précédentes ; étendre avec un litre et demi d'eau distillée environ et verser dans la liqueur, par petites quantités et en agitant constamment 100 cc. d'une solution de nitrate d'argent à 20 %.

Il se forme une précipité rouge brun à reflets ardoisés qu'on laisse déposer. La liqueur surnageante étant décantée, le précipité est jeté sur un appareil à filtration rapide, lavé avec une petite quantité d'eau, puis essoré. Ces différentes manipulations doivent être faites assez rapidement pour éviter le plus possible l'action de la lumière et surtout celle de l'air qui insolubiliseraient en partie le produit. Le précipité recueilli est ensuite soumis à la dessiccation dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique et à l'abri de la lumière ou séché à l'étuve à 50 degrés.

Le produit obtenu par ces différents procédés se

présente sous l'aspect de petites masses à reflets métalliques d'autant plus brillantes que la dessiccation a été effectuée à l'abri de l'air. Il est inodore et son goût n'est pas désagréable. Il n'est ni caustique, ni irritant. Il est soluble dans l'eau dans une proportion de 1/25.

On attribue au collargol les propriétés suivantes : solubilité dans l'eau en donnant des solutions colorées qui ne traversent pas le septum du dialyseur ; d'où le nom d'argent colloïdal. En leur qualité de colloïdes, ils sont précipités de ces solutions tantôt par les sels neutres comme les sels de magnésie, le plus souvent sous forme coagulée d'argent ne se redissolvant plus dans l'eau ; enfin ces solutions électrolysées donnent un dépôt d'argent métallique au pôle positif.

Hanriot, qui a poursuivi des recherches sur le collargol employé par Crédé et livré dans le commerce par la maison Heyden, est arrivé aux conclusions suivantes présentées par Armand Gauthier à l'Académie des sciences.

« Ce corps ne renferme que 87 % d'argent au lieu de 98,1 comme le prétendait Carey Lea ; il contient toujours une petite quantité d'ammoniaque, une trace d'acide azotique et une matière albuminoïde assez abondante. » Hanriot a alors fait agir sur ce corps le nitrate d'argent, le sulfate de cuivre, l'azotate de baryte et les acides ; les réactions produites « lui ont permis d'envisager le collargol comme le sel soluble d'un acide, l'acide collargolique assez énergique pour déplacer l'acide carbonique. On s'expliquerait alors

le dépôt pris pour de l'argent au pôle positif ; c'est de l'acide collargolique. »

« A quelle base est-il uni ? Vraisemblablement à l'ammoniaque. La présence de l'ammoniaque a été signalée plus haut ; d'autre part, lorsqu'on évapore à sec une solution aqueuse de collargol, une certaine quantité se précipite sous une forme insoluble ; redissoute dans l'ammoniaque elle régénère la solution primitive décomposable de même par la chaleur. Si, au contraire, on dissout dans la potasse cette portion insoluble dans l'eau, l'évaporation à sec n'insolubilise plus le collargol. Ainsi les sels des métaux alcalins résistent à l'action de la chaleur tandis que le sel ammoniacal est décomposé. Le collargol subissant cette dernière décomposition, il y a lieu de le considérer comme le sel ammoniacal de l'acide collargolique, du collargolate d'ammoniaque. »

CHAPITRE II

Répartition du Collargol dans l'organisme. — Mécanisme de son action.

La recherche de la répartition du collargol dans l'organisme a été poursuivie chez le lapin.

Beyer procédait ainsi : il prenait une solution de collargol à 1/100 et en injectait une quantité correspondant à 1 gr. d'argent pour un lapin de 1500 gr. Les injections étaient faites dans la veine marginale de l'oreille. L'animal sacrifié, Beyer examinait les différents organes au microscope, de manière à pouvoir reconnaître les grains qui avaient pu s'y déposer. Il put mettre en évidence des grains d'argent dans le foie, la rate et les intestins ; il n'a jamais rien trouvé dans les reins.

Ce procédé microscopique présentait de nombreux inconvénients ; il exigeait beaucoup d'argent et l'introduction dans le torrent circulatoire d'une grande quantité de liquide ; il était impossible de calculer ce qui se déposait d'argent ; de plus on pouvait prendre pour des grains d'argent de simples grains de pigments.

Lange, dans le laboratoire de Kunz Krause, reprit cette question à l'aide d'une nouvelle méthode qu'il

avait découverte et qui lui permettait de déceler des quantités minimales d'argent déposées dans les organes. La méthode consistait à faire macérer les substances organiques avec de l'acide chlorhydrique, de manière à transformer les traces d'argent en chlorure. On mettait ensuite en évidence la coloration bleue noirâtre du chlorure d'argent par l'intermédiaire d'un faisceau lumineux traversant une lentille biconvexe. Les détails de cette méthode sont d'ailleurs longuement exposés dans les *Therapeutische Monatshefte* (1900).

Lange a appliqué sa méthode aux expériences suivantes :

EXPÉRIENCE I

Lapin de 1672 gr.

Injection de 40 cc. d'une solution de collargol à 1 %, ce qui fait 0,40 centigr. ou 0 gr. 290 de collargol par kilogramme d'animal.

9 jours s'écoulent entre l'injection et l'autopsie.

Les recherches portent sur les organes suivants : pancréas, rate, intestin (15 centimètres de l'intestin grêle), cerveau, psoas iliaque, peau, foie, cœur et poumons, sternum avec musculature, genou gauche, reins, estomac, urine, bile.

Les recherches opérées d'après la méthode précédente ont montré de minimes particules d'argent dans la rate, l'intestin, les poumons et les reins.

Dans toutes les autres pièces examinées l'argent n'a pu être décelé.

EXPÉRIENCE II

Lapin de 1836 gr.

Le 18 mai, à 8 heures, injection dans veine jugulaire de 50 cc. d'une solution à 2 %.

Mort à 11 h. 15. L'autopsie est pratiquée immédiatement.

Les recherches ont porté sur le cœur, les poumons, la rate, le foie, l'intestin grêle, le gros intestin, le sang, la bile et les matières fécales recueillies avant la mort.

Dans la bile et les matières fécales l'argent n'a pu être décelé.

Dans le sang, qui avait été recueilli au moment de l'autopsie, on n'a pu déceler que des parties infinitésimales d'argent.

Dans le cœur, la rate, les reins, l'intestin grêle (avec son contenu) et le gros intestin (avec son contenu), une quantité notable a pu être mise en évidence.

Une quantité étonnamment grande a été décelée dans les poumons et le foie.

OBSERVATION

Prise dans le service du professeur Røder.

Cheval entre le 10 avril à la clinique de Røder avec le diagnostic d'exanthème septique. On lui injecte une solution renfermant 5 centigr. de collargol pour 50 cc. d'eau. Les injections, d'une quantité égale à la première, sont faites le 11 et le 23 avril.

Le 1^{er} mai le cheval sort complètement guéri.

Le 21 mai, le même cheval rentre pour méningite cérébro-spinale et meurt dans la journée.

Entre la dernière injection intra-veineuse de collargol et la mort il s'est écoulé 28 jours. La quantité de collargol injecté a été de 1 gr. 50.

En raison du volume des organes et de leur difficulté de destruction, les recherches n'ont porté que sur les deux reins. Malgré les soins les plus minutieux qu'il soit possible de prendre, on n'a pu trouver aucune trace d'argent, pas même par le microscope.

De l'ensemble de ces recherches nous pouvons con-

clure avec Lange : « La répartition du collargol se fait par le torrent circulatoire qui le distribue immédiatement à tout l'organisme, mais cette distribution passe rapidement et, même aux endroits où il est déposé, l'argent ne tarde pas à être éliminé. »

Ces considérations sont très utiles à connaître au point de vue thérapeutique, car elles nous font comprendre la nécessité de ne pas trop attendre pour répéter l'injection, lorsque la première injection n'a pas donné d'amélioration ; de plus, elles nous expliquent la rareté des accidents d'argyrisme.

Une question intéressante et à l'ordre du jour est de connaître l'influence du collargol sur la leucocytose. Brunner est arrivé aux résultats suivants : après l'injection intraveineuse on observe 6 heures après une leucocytose qui atteint son maximum 24 heures plus tard et disparaît après deux jours. Voici d'ailleurs une des expériences qu'il relate dans les *Forschritte der Medicin*.

Lapin femelle 1312 gr.

Injection de 8 cc. renfermant 0 gr. 0427 de collargol.

Après 6 heures, nombre par cc. = 12.300

— 24 — — — = 21.400

— 48 — — — = 10.800

Après 6 jours, comme le nombre des leucocytes atteint 14.600, on injecte 13,5 cc. renfermant 0 gr. 045 de collargol.

Après 20 heures, nombre par cc. = 26.800

— 48 — — — = 11.600

— 5 jours — — — = 9.530

Les préparations, traitées par les réactifs habituels, donnent une grande proportion de leucocytes eosinophyles et de lymphocytes ; les leucocytes polynucléaires et

les cellules neutrophiles renferment souvent des grains d'argent.

Nous avons exposé longuement dans notre introduction le pouvoir bactéricide de l'argent en général, le collargol possède-t-il les mêmes propriétés et au même degré ?

Baldoni, usant de la solution à 1 % a pu tuer le staphylocoque blanc en 20 minutes, le staphylocoque doré en 20 et le streptocoque pyogène en 32 minutes.

Cohn employait la solution à 1/30 ; avec cette solution il tuait le staphylocoque doré en 10 heures, le streptocoque pyogène en 8 heures, le bacille de Klebs-Löffler en 6 heures et la bactérie charbonneuse non sporulée en 4 heures.

Brunner a obtenu des chiffres à peu près analogues à ceux de Cohn ; pour le staphylocoque doré, par exemple, il compte 12 heures au lieu de 10 comme Cohn.

L'action empêchante du collargol est plus marquée ; lorsque l'argent colloïdal a été dissous dans du sérum sanguin ou du bouillon de viande, les solutions restent stériles pendant plusieurs mois (Beyer). Créde a pu empêcher les cultures de staphylocoques de se développer dans des milieux ayant reçu 1/2000^e de collargol. Cohn et Brunner sont arrivés aux mêmes résultats avec des quantités encore moindres de collargol : 1/5000 (Cohn), 1/6000 (Brunner).

Beyer rapporte des cas où dans des infections expérimentales, chez des animaux inoculés avec des staphylocoques très virulents, il a pu arrêter l'infection par des injections de collargol. Tous les auteurs

ne sont malheureusement pas aussi affirmatifs ; Brunner, Cohn et Trommsdorf rapportent des expériences nombreuses de résultats moins satisfaisants.

Les expériences précédentes nous permettent de comprendre les hypothèses qui ont été faites sur le mécanisme de l'action du collargol. Pour les uns le collargol agirait comme les sérums et les sels mercuriels en éveillant les réactions de défense de l'organisme et en donnant un coup de fouet à la leucocytose ; pour d'autres le collargol agirait simplement en vertu de son action bactéricide et empêchante. A côté des deux premières hypothèses il en est une troisième très séduisante et en même temps rationnelle qui fait intervenir le pouvoir catalytique, c'est-à-dire ce pouvoir particulier analogue à celui des ferments, que possèdent les métaux à l'état de division extrême (mousse de platine) ou à l'état colloïdal (métaux colloïdaux).

Cette opinion avait été déjà exprimée par Wenckebach, c'est celle à laquelle se rattache Netter qui rapporte à ce sujet les expériences de Bredig sur le platine. « Le platine à l'état colloïdal se comporte, à tous les points de vue, comme un véritable ferment, ferment inorganique, accélérant par sa présence, à dose infinitésimale, des transformations chimiques de même ordre que celles dans lesquelles interviennent les ferments figurés et les ferments organiques. La décomposition de l'eau oxygénée, ce réactif habituel des ferments, est accélérée par le platine colloïdal dans la proportion de 1/70.000.000^e. La marche de la décomposition, au contact du platine colloïdal,

est hâtée ou retardée comme celle des ferments solubles, suivant que l'on modifie la température, la lumière, la réaction acide ou alcaline. Chose plus surprenante encore, l'activité du platine colloïdal est paralysée par la présence de traces infimes de substances toxiques. Presque tous les poisons des globules rouges, qui sont des poisons pour les ferments organiques et les toxines, empoisonnent le platine colloïdal. Il suffit d'une proportion de 1/21.000^e d'acide cyanhydrique, de 1/12.800.000^e d'iodure de cyanogène, de 1/7.000.000^e d'iode, de 1/2.500.000^e de sublimé pour réduire de moitié la vitesse de décomposition de l'eau oxygénée au contact du platine colloïdal. Il s'agit bien d'un véritable empoisonnement et non de la formation d'une combinaison du platine avec le cyanogène dépourvue de pouvoir catalytique. Raudwitz a montré, en effet, que si l'on fait disparaître l'acide cyanhydrique, le platine colloïdal reprend ses propriétés. Ce qui est vrai du platine colloïdal l'est aussi de l'or colloïdal et des autres métaux colloïdaux.

« L'on ne saurait être surpris que l'arrivée dans le sang d'éléments doués de propriétés aussi actives entraîne des modifications importantes extrêmement promptes et, sans pouvoir dire en quoi elles consistent, nous sommes en droit de penser qu'elles doivent jouer un rôle très important parmi les effets de l'argent colloïdal. » (1)

(1) *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*
22 janvier 1903.

CHAPITRE III

Toxicité du Collargol.

Dans le laboratoire de M. le professeur Soulier, des recherches ont été faites sur la toxicité des différents composés de l'argent : collargol, protargol, argyrol. Ces trois composés employés en injections intra-veineuses déterminent de l'œdème pulmonaire chez le chien, fait déjà signalé par Athanasiu et Couprenco pour le protargol. (*Journal de physiologie et pathologie générale*, 1901.)

Nous ne retiendrons que les expériences concernant le collargol.

La technique employée a été la suivante : nous nous sommes servis d'une solution à 1/50^e. La solution était placée dans une burette de Mohr ; la burette était mise en communication avec l'aiguille devant servir à l'injection par l'intermédiaire d'un tube en caoutchouc ; une pince à vis permettait de régler la vitesse d'écoulement du liquide ; on a pu ainsi arriver à ne jamais dépasser une vitesse de 5 cc. de liquide par minute.

Les injections ont été faites dans la veine jugulaire et nous avons remarqué que lorsqu'on injecte en une seule fois une quantité de collargol correspondant

à 0 gr. 10 par kilogramme d'animal, on observe très rapidement l'apparition d'une dyspnée très intense en même temps qu'une forte accélération cardiaque ; de l'écume ne tarde pas à apparaître dans les cavités nasales et à la bouche et l'animal meurt en présentant tous les signes de l'asphyxie. Les mouvements respiratoires cessent les premiers et quelques minutes après le cœur s'arrête.

Nous avons pratiqué l'autopsie des chiens morts d'œdème pulmonaire à la suite des injections intra-veineuses de collargol et d'une manière générale nous avons observé les faits suivants :

Le sang dans les gros vaisseaux n'est pas coagulé, mais présente un aspect légèrement poisseux.

Le cœur est en diastole. Les oreillettes sont augmentées de volume.

Les poumons remplissent la cavité thoracique et ne s'affaissent pas à l'ouverture du thorax. La section de la trachée et des grosses bronches laisse écouler un flot d'écume ; à la coupe du poumon il s'écoule une sérosité spumeuse, abondante, rosée.

On note une congestion légère des viscères abdominaux et en particulier de la rate et des reins.

Le foie est congestionné sans être pour cela augmenté sensiblement de volume ; sa coloration est noirâtre.

L'intestin est plus particulièrement congestionné, la muqueuse duodénale est très vascularisée, on a l'impression d'être à un stade très voisin de l'hémorragie ; le gros intestin et surtout le rectum participent souvent à cette modification ; leur muqueuse

est dans la plupart des cas nettement congestionnée.

Nous nous sommes demandé alors quel était le mécanisme des phénomènes observés : œdème pulmonaire et congestion intestinale.

Les expériences que nous avons pu faire dans le laboratoire nous font admettre pour l'œdème pulmonaire la même pathogénie que celle invoquée par Athanasiu et Couparencu pour l'œdème pulmonaire produit par le protargol.

La pression artérielle ne s'élève pas sensiblement après l'injection intra-veineuse ; ce n'est donc pas une élévation de pression qui peut expliquer la production de l'œdème.

L'émission sanguine poussée jusqu'au quart de la masse totale du sang a été sans influence ; l'œdème pulmonaire se produit dans ces conditions.

Athanasiu et Couparencu ont poussé plus loin les expériences ; ils ont recherché l'influence du système nerveux et pour cela ils ont sectionné la moelle cervicale entre la quatrième et la cinquième vertèbre, le phénomène se produit quand même ; la section des pneumogastriques est sans action.

Pour mettre complètement hors de cause le système nerveux, ces deux auteurs ont extrait les poumons de l'organisme et ont pratiqué dans l'un des poumons une circulation et une respiration artificielles en prenant la précaution de maintenir le poumon à une température voisine de celle du corps. Ils ont remarqué que l'addition du protargol au sang défibriné qui circule provoque en 10 à 15 minutes le passage du plasma sanguin dans les alvéoles pulmo-

naires alors que, avec du sang normal, on peut faire cette circulation 3 ou 4 heures sans que le phénomène se produise.

L'état des capillaires est intact; en faisant des injections de masses colorées dans l'artère pulmonaire, les coupes faites ont montré que nulle part la masse injectée n'est passée dans les alvéoles.

De toutes ces expériences il résulte que l'œdème pulmonaire ne peut être dû ni aux modifications dans la pression du sang, ni aux altérations des parois vasculaires; il faut donc reconnaître comme cause une modification amenée par le protargol dans la constitution chimique du plasma sanguin. Telles sont les conclusions d'Athanasiu et Couparencu; nous croyons que la même pathogénie s'applique à l'œdème pulmonaire produit par le collargol.

Pour la congestion intestinale que nous avons observée d'une manière constante, l'explication en est simple; cet état congestif nous paraît lié à l'élimination du collargol. La voie intestinale est en effet une voie familière d'élimination des poisons métalliques. le collargol n'échappe pas à la règle; Klimmer et Beyer l'ont d'ailleurs démontré expérimentalement.

Nous avons recherché ensuite quelle pouvait être l'influence du foie sur le collargol en injections intra-veineuses. On sait en effet qu'un grand nombre de poisons minéraux, qu'ils s'éliminent ou non par la bile, peuvent s'accumuler dans le foie. Le résultat est que, lorsqu'on injecte ces substances comparativement par une veine périphérique ou par une veine du système porte, on est obligé, dans le second cas,

d'introduire plus de poison pour amener les mêmes effets ; c'est ainsi que pour les sels de cuivre il faut généralement employer une dose double, pour les sels de fer une dose triple. La technique employée a été la même que celle indiquée plus haut pour les injections dans la veine jugulaire ; les injections ont été faites dans une veine du mésentère. De l'ensemble de nos recherches il résulte que, pour une dose de 0 gr. 10 par kilogramme, le foie peut retarder les accidents, mais il ne les empêche jamais.

CHAPITRE IV

Applications thérapeutiques du collargol en injections intra-veineuses.

Le collargol peut s'employer en thérapeutique sous différentes formes : en pommade pour friction et en solution pour injection. Nous ne nous occuperons dans cette partie de notre travail que des injections intra-veineuses qui ont d'ailleurs fait l'objet de nos recherches expérimentales ; ce n'est pas que nous n'ayons confiance dans les frictions faites avec la pommade ou onguent de Crédé ; le plus souvent elles suffiront et d'ailleurs on rencontrera moins d'opposition de la part des malades dans ces conditions. Il y a cependant des cas où la pommade ne peut être appliquée soit que, par suite de circonstances particulières, la peau ne puisse absorber, soit, le plus souvent, que l'infection soit trop profonde, auquel cas la pommade ne pourrait agir assez rapidement et assez vigoureusement ; dans tous ces cas, évidemment l'injection intra-veineuse est indiquée.

Ce sont les vétérinaires qui les premiers ont employé les injections intra-veineuses de collargol. Dès 1898, Dieckerhoff traita de cette façon la septicémie hémorragique du cheval. Les injections intra-

veineuses se faisaient dans la veine jugulaire à la dose de 0 gr., 50 et elles étaient répétées si l'état général ne s'améliorait pas après la première injection. Les vétérinaires poursuivirent cet exemple et Beyer put en 1902 réunir 60 cas de septicémie hémorragique traités de cette façon et guéris.

Evers a appliqué les injections intra-veineuses de collargol au traitement de la dysenterie des veaux ; cette affection, presque toujours mortelle, sévit sous forme d'épidémie dans les étables sur les veaux dans les premiers jours de leur naissance. Pour les préserver, Evers faisait une injection de 5 centigr. les trois jours qui suivaient la naissance ; les injections étaient faites dans la veine jugulaire en même temps que de l'itrol était administré par la bouche.

Les résultats furent les suivants :

Dans un domaine :

Sur 22 animaux traités — pas de mort ;

Sur 3 animaux non traités — 3 morts.

Autre domaine :

15 animaux traités — pas de mort.

Stammpf, qui a employé uniquement le collargol dans la même affection, a obtenu des résultats non moins concluants. Dans un domaine, la dysenterie des veaux régnait à l'état endémique depuis plusieurs années et la mortalité s'élevait au chiffre respectable de 40 % en temps ordinaire et de 63 % et souvent plus dans les moments de recrudescence de la maladie.

Au mois de novembre 1901, on introduit le traitement préconisé par Evers ; 79 animaux sont traités de

cette façon, aucun ne meurt de la dysenterie ; deux veaux échappent à cette mesure, ils meurent dans l'espace de deux jours. Deux autres sont injectés vingt-quatre et trente-six heures après leur naissance : la maladie les atteint, mais ne les tue pas.

Nombreuses encore sont les maladies dans lesquelles les vétérinaires employèrent avec succès les injections intra-veineuses de collargol, nous mentionnerons seulement les phlegmons, la gourme des chevaux, la fièvre catarrhale maligne des bovidés et la paraplégie des poulains.

Ce n'est qu'après avoir connu les observations du professeur Dieckerkoff que Crédé introduisit l'emploi des injections intra-veineuses de collargol dans la thérapeutique humaine.

La technique de l'injection est celle des injections intra-veineuses en général. Les injections se font généralement dans les veines du pli du coude ; cependant on peut les faire aussi dans les veines du dos de la main et du pied et même dans des varices (Crédé). Chez les personnes qui ont les veines saillantes un simple lien à la partie moyenne du bras suffit ; chez celles qui ont les veines difficilement perceptibles, Crédé les fait approcher du bord du lit et leur fait tenir le bras pendant en dehors durant cinq à dix minutes ; les veines ont ainsi le temps de se remplir et de devenir saillantes ; on procède alors comme plus haut.

La région convenablement aseptisée, on enfonce l'aiguille dans le vaisseau et on laisse s'écouler une petite quantité de sang pour être sûr que l'aiguille est bien placée.

L'injection doit être poussée lentement avec plusieurs pauses de manière à se rendre compte si le malade éprouve une impression désagréable. Après l'injection, il n'est pas nécessaire de lier la veine.

On se sert pour les injections, de solutions à 1 %; cependant, Crédé emploie couramment une solution à 2 % et il ne désespère pas de pouvoir bientôt se servir d'une solution à 5 %, de telle sorte qu'il suffirait d'injecter avec une seringue de Pravaz; la technique se trouverait ainsi simplifiée; il n'ose cependant recommander cette dernière solution, car ses expériences ne sont pas assez nombreuses à ce sujet.

La quantité à injecter est variable; elle varie de 1 à 15 cc. d'une solution à 1 %; le plus souvent l'action se maintient durant vingt-quatre à trente-six heures; mais, si l'on constate une aggravation dans l'état général, il ne faut pas attendre davantage et faire une nouvelle injection à dose encore plus forte que la première. Il ne faut, d'ailleurs, pas craindre de répéter les injections; on n'a pas encore constaté d'accumulation; nous avons appris du reste par l'expérimentation que l'élimination du collargol était très rapide; la clinique a montré que l'on pouvait aller jusqu'à vingt injections chez le même malade sans produire d'accident d'argyrisme.

Dans ses premières communications, Crédé signalait l'apparition assez fréquente d'une ascension de température après l'injection intra-veineuse; les vétérinaires, comme Dieckerhoff et Røder avaient également signalé ces phénomènes. Ces faits, observés d'ailleurs surtout chez les animaux, seraient dus au

manque de pureté du produit, car depuis que Créde emploie un nouveau collargol livré par la maison Heyden, mais tout récemment, ces troubles, légers mais ennuyeux, ont complètement disparu, du moins dans sa clinique. Netter lui-même prétend n'avoir jamais observé d'élévation de température sensible après l'injection.

D'une manière générale, dès la première injection la température baisse, mais cette chute de la température n'est pas toujours définitive et la plupart du temps la température ne tombe complètement qu'après plusieurs injections.

L'état général n'est pas moins influencé ; le malade qui, avant l'injection, était agité, souffrant partout, répondant à peine aux questions qui lui étaient posées, se sent déjà mieux quelques heures après l'injection ; ses douleurs diminuent, sa figure s'anime un peu, son esprit devient plus lucide, ses réponses sont plus compréhensibles et si l'injection a été faite dans la soirée, la nuit est plus calme et le malade repose. Cette amélioration sera-t-elle durable ? Quelquefois, mais le plus souvent il faudra répéter les injections.

L'influence sur l'état local est aussi nette ; en même temps que la température tombe et que l'état général s'améliore, on assiste à l'arrêt des phénomènes locaux. L'érysipèle arrête sa marche envahissante et pâlit ; s'agit-il de polyarthrite septique, la fluxion articulaire diminue rapidement et cesse d'envahir de nouvelles articulations ; s'agit-il de septicémie, l'infection se localise et on assiste parfois au développe-

ment d'un abcès qui s'évacue soit spontanément ou mieux à l'aide du bistouri.

Crédé avait bien noté ces phénomènes puisqu'il disait que les modifications de l'état général et de l'état local étaient souvent si marquées qu'elles stupéfiaient ceux qui les constataient pour la première fois. Le secret de toutes ces transformations sera dans un emploi très précoce de la méthode ; car il ne faut pas s'attendre, même avec l'injection intra-veineuse, à ce que les morts redeviennent sains et que les nécroses disparaissent (Crédé).

Nous ne saurions d'ailleurs mieux faire pour montrer l'action et les indications du collargol, en injections intra-veineuses, que de rapporter les observations que nous avons pu recueillir soit en France soit en Allemagne où le collargol est employé depuis plus longtemps.

OBSERVATION I (inédite)

Recueillie dans le service de M. le professeur Jaboulay,
due à l'obligeance de M. le Dr Patel, chef de clinique.

Phlegmon septique des gaines de l'avant bras. Métastase dans les gaines du cou-de-pied. Ouverture des collections suppurées. Injections intra-veineuses de collargol.

A. M., 52 ans. Salle Saint-Pierre, n° 13.

Il y a 15 jours, la malade s'est coupée avec un couteau au pouce de la main droite en coupant des pommes de terre ; cette blessure a saigné abondamment, puis s'est cicatrisée.

Le 4 janvier, la malade a commencé à souffrir de la main droite ; le lendemain, la main s'est tuméfiée en même temps que les doigts commençaient à se fléchir ; la

douleur est survenue en même temps très vive, intolérable. Elle a cessé brusquement lorsque les mêmes symptômes sont survenus du côté du cou-de-pied gauche.

A son entrée, l'état général est très mauvais; la malade est profondément infectée et cachectique; la respiration est fréquente, les lèvres sont sèches, les narines pulvérolentes.

La main droite est tuméfiée; les doigts sont fléchis et ne peuvent se redresser; l'œdème remonte jusqu'au niveau de la moitié de l'avant-bras. La peau est tendue, luisante. La palpation est extrêmement douloureuse.

La température est de 40°2. Les urines renferment de l'albumine.

Le 8 janvier 1903, incision de la gaine des fléchisseurs, incisions multiples, intéressant le ligament annulaire du poignet; il s'écoule une légère sérosité louche, parsemée de grumeaux purulents. Pansement à plat.

Même incision du côté du cou-de-pied; il s'écoule une sérosité moins louche. Pansement à plat.

Le lendemain, la température persiste; devant le grave état général, on fait, le 10 janvier, une première injection intra-veineuse de 1/2 cc. de la solution de collargol à 1 %. Etat semblable le soir, urines toujours albumineuses.

Le 11 janvier, deuxième injection intra-veineuse. La plaie est lavée abondamment à l'eau oxygénée; elle est sèche; il n'y a pas de pus.

Le 12 janvier, troisième injection, même état général. La température tend à descendre légèrement.

Depuis, abaissement progressif de la température; l'état général s'améliore; les urines deviennent plus abondantes; les plaies ont un meilleur aspect. La malade quitte l'hôpital un mois et demi après, les mouvements des doigts seuls sont gênés; la cicatrisation est complète.

Endocardite infectieuse.

OBSERVATION II (Wenckebach. *Therapie der Gegenwart*).

Garçon de 15 ans. Début de la maladie par palpitations et accès de fièvre (39°6). Entre à l'hôpital où on assiste au développement d'une endocardite avec insuffisance mitrale.

La rate est grossie et douloureuse. L'examen du sang, pratiqué les 10, 13, 16 septembre 1901, révèle de nombreuses colonies de staphylocoques blancs. On porte alors sans crainte le diagnostic d'endocardite infectieuse.

17 septembre, injection intra-veineuse de 0 gr. 125 de collargol en solution à 1 %. Les jours suivants on atteint 2 à 3 centigrammes; on fait en tout 9 injections. Pas de réaction fâcheuse. La fièvre disparaît dès la première injection; les palpitations diminuent vite.

4, 7 et 13 octobre, ascensions fébriles avec bronchite. Huit nouvelles injections. Le 13, la fièvre disparaît complètement. Au cœur plus de palpitations, le volume redevient rapidement normal. Le collargol a été seul employé.

En décembre 1902, Netter a reçu de Wenckebach, une communication au sujet de ce malade; c'est un homme fort et bien portant, encore sujet à quelques palpitations, mais les bruits du cœur sont normaux; pas trace d'endocardite ou d'insuffisance mitrale.

OBSERVATION III (Klotz. *Deut. med. Woch.*)

Jeune femme 27 ans. Début le 5 février 1902 par angine avec fièvre (40°). Le 20 février, douleurs généralisées l'obligeant à prendre le lit. Température entre 38°3 et 40°.

Le 8 mars, nuit agitée, refus absolu de nourriture. Douleurs au niveau de la région précordiale.

10 mars, Klotz voit la malade. Il est frappé par l'apparence misérable, décharnée, indifférente de la malade, par l'odeur fétide qui se dégage d'elle. Douleurs au niveau du cœur et dans les membres. Pouls incomptable. Dyspnée. $T = 39^{\circ}$. La malade est couchée sur le dos sans pouvoir remuer. Tout le côté gauche est ané. é de battements. La matité cardiaque est développée sur la gauche. Souffle systolique. La rate est trop douloureuse pour être explorée.

On pose le diagnostic de septicémie avec détermination sur l'endocarde.

13 mars, injection de 9 centigrammes à 11 heures, une heure après, frisson, $T = 39^{\circ}6$. Deux heures après, amélioration. La température s'abaisse progressivement à 38° . $P = 112$.

14 mars, $T = 39^{\circ}$, $P = 140$. Le soir, les phénomènes reparaissent, $T = 39^{\circ}5$, $P = 140$. Nouvelle injection de 8 centigrammes. Frisson une heure après, $T = 40$. Le malade peut reposer pendant la nuit.

15 mars, le matin, $T = 37^{\circ}5$, $P = 84$. Le soir, $T = 39^{\circ}$, $P = 112$.

16 mars, état général mauvais, les douleurs ont reparu. Troisième injection de 7 centigrammes. Pas de frisson.

17 mars, $T = 37^{\circ}9$, $P = 84$.

19 mars, $T = 37^{\circ}2$, $P = 73$. Aucune douleur. Matité cardiaque normale.

20 mars, le souffle a disparu.

Le malade se lève le 29. L'état est parfait.

OBSERVATION IV (Le Gendre. *Soc. méd. Hop. Paris*).

Anna S..., 32 ans, entre le 21 mai à l'hôpital.

Début le 15 mai par courbature, malaise général, fièvre vespérale, douleurs vagues dans les membres, sans localisations articulaires. Elle s'alite, tousse un peu, vomit. Un médecin constate de la congestion pulmonaire.

A l'entrée, céphalalgie frontale très pénible, troubles digestifs, courbature extrême, dyspnée avec douleur précordiale.

Pouls régulier, un peu bondissant. Bruit de souffle rapeux à la base du cœur difficile à interpréter. Quelques rales de bronchite. Signes d'induration du sommet droit.

Foie un peu gros, douloureux. Rate un peu augmentée.

Urines rares, sédimenteuses, sans albumine.

Col utérin, ramolli, utérus augmenté de volume dans la proportion d'une grossesse de trois mois.

On porte le diagnostic d'endocardite infectieuse, peut-être d'origine grippale. $T = 39^{\circ}8$.

22 mai, injection intra-veineuse de 2 c. c. d'une solution à 1 %.

23 mai, les symptômes généraux restent mauvais, $T = 38^{\circ}9$. L'état du cœur est moins bon. Pouls plus rapide plus faible, irrégulier. On perçoit le long du sternum un souffle diastolique.

24 mai, les cultures faites avec du sang prélevé dans les veines du pli du coude révèlent des staphylocoques dorés.

25 mai, état général mauvais. Sueurs, vomissements. signes nets d'insuffisance aortique.

Injection intra-veineuse de 3 cc. de collargol.

L'état général ne s'améliore pas. La température oscille entre $38^{\circ}8$ et $39^{\circ}2$.

28 mai, injection intra-veineuse de 5 cc. Trois heures après, grand frisson. Pouls à 136. $T = 41^{\circ}1$.

Nuit agitée, sueurs, puis sommeil.

29 mai, $T = 36^{\circ}9$, Pouls = 104. Faciès meilleur, langue moins sèche, estomac plus tolérant.

A partir de ce jour la température oscille autour de 38° en même temps que l'état général s'améliore.

Le 3 juin, quatrième injection de 3 cc.

A partir de ce moment et malgré la production d'un infarctus, l'état général s'améliore rapidement pendant

que les oscillations thermiques vont en s'abaissant progressivement et l'apyrexie est atteinte le 17 juin.

La grossesse suit son cours normal et le 6 juillet la malade perçoit les mouvements actifs du fœtus.

Actuellement (fin juillet) on perçoit comme reliquat de l'endocardite un bruit râpeux, renforcé à la fin de la diastole et ayant son maximum dans le deuxième espace intercostal, mais perçu presque aussi nettement au voisinage de l'orifice mitral, avec un rythme à trois temps que l'on interprète comme résultant d'un dédoublement du second bruit et lié à un rétrécissement mitral.

Pneumonie

OBSERVATION V (Moutard-Martin. *Soc. méd. Hop. Paris*)

X..., garçon boucher, 20 ans. Entre le 20 décembre à l'hôpital. Début brusque il y a deux jours par point de côté violent. A l'entrée faciès vultueux, répond aux questions posées. T = 40°. Pas d'expectoration.

Le lendemain une éruption d'herpès labial et l'apparition de crachats nettement pneumoniques joints à l'absence de signes stéthoscopiques font faire le diagnostic de pneumonie centrale. Etat général grave. T = 40°, P = 100, R = 34.

Le 22, injection de 4 cc. de la solution à 1 %.

L'injection a été faite à midi ; à 3 heures la température descend en même temps que l'état général s'améliore. A minuit T = 37°8, R = 16, P = 70.

Le lendemain, c'est-à-dire le cinquième jour après le début de la pneumonie, la température est définitivement à 37°2.

OBSERVATION VI (Moutard-Martin, *loc. cit.*)

C. J., âgée de 80 ans, domestique.

Début le 19 décembre par violentes douleurs dans le

côté droit du thorax. Elle entre le 20 à l'hôpital ; état général très mauvais. Pneumonie de la base droite très étendue. $T = 39^{\circ}2$.

Le 21, à 9 heures du matin, $T = 39^{\circ}4$, $P = 124$; injection de 5 cc. de la solution à 1 $\%$. Le soir la malade se sent mieux. La température est tombée.

Le 22, $T = 38^{\circ},8$, nouvelle injection de 3 cc. Le soir $T = 38^{\circ}2$.

Le 23, troisième injection de 4 cc.

Le 24, quatrième injection de 4 cc.

Le 25, la malade est assise sur son lit, tout-à-fait remise. Pas de fièvre ; au niveau du foyer pulmonaire on n'entend plus que des râles insignifiants.

Ici nous avons affaire à un vieillard et nous constatons une température de $37^{\circ}2$ le sixième jour.

Polyarthrite septique

OBSERVATION VII (Schmidt, *Deut. med. Woch.*)

Ouvrier, 20 ans. Inflammation de toutes les grandes articulations : endocardite, pneumonie de la base droite ; le tout soigné par les moyens ordinaires depuis 10 jours, cependant aggravation.

Le 1^{er} juillet 1899, injection intra-veineuse de 0 gr. 07 de collargol, le malade étant dans un état désespéré. $T = 39^{\circ}4$, $P = 140$.

Après 4 heures commence l'amélioration. Le soir $T = 37^{\circ}5$, $P = 100$. Le malade est plus tranquille. Appétit. Sommeil. L'amélioration persiste le 2 juillet.

Le 8 juillet. Aggravation. Nouvelle injection.

Après cela l'amélioration persiste et la convalescence s'établit rapidement.

OBSERVATION VIII (Schmidt, *loc. cit.*)

Jeune fille, 21 ans. Rentre à l'hôpital avec plaie du genou le 2 février. 14 jours après légère angine avec fièvre.

8 jours après douleurs dans le poignet droit. Mauvais état général. Souffle systolique. $T = 39^{\circ}5$, $P = 120$. Les jours suivants les articulations du genou se prennent. Etat général toujours mauvais.

Le 6 mars, injection intra-veineuse de collargol. Après quelques heures l'amélioration se produit.

Le 10 mars, état général excellent. Convalescence très rapide.

OBSERVATION IX (Schmidt, *loc. cit.*)

Femme, 27 ans. Entre le 20 février pour angine fébrile. Le 7 mars les grandes articulations se prennent. Endocardite. Très mauvais état général. Le matin $T = 38^{\circ}3$, $P = 140$. Le soir $T = 40$, $P = 170$. Traitement habituel.

Le 13, état désespéré, injection intra veineuse de collargol; quelques heures après amélioration de tous les symptômes.

Le 15 et le 17, nouvelles injections, après lesquelles la convalescence s'établit bonne et rapide.

Un an après la malade a un excellent état général.

Erysipèle phlegmoneux

OBSERVATION X (Schmidt, *loc. cit.*)

Marchand, 45 ans. 22 janvier, abcès de l'aisselle incisé. 7 février, frisson, $T = 40$ $P = 108$. Erysipèle grave s'étendant sur la poitrine et la moitié du dos. Très mauvais état général. Aggravation rapide. Vomissements.

8 février, à 11 heures du matin, $T = 40^{\circ}$, $P = 120$. Injection intra-veineuse. Dès le soir, à 9 heures, amélioration sensible. Sommeil.

9 février, $T = 36^{\circ}6$, $P = 100$. L'érysipèle pâlit.

Très bon état général. Guérison en 2 jours.

OBSERVATION XI (Schmidt, *loc. cit.*)

Cocher, 28 ans. Entre le 30 août avec érysipèle très virulent de la jambe gauche. Jusqu'au 3 septembre, enveloppement alcoolisé sans succès ; l'inflammation s'est étendue et remonte jusqu'au bassin. L'état général est très mauvais. $T = 39^{\circ}8$, $P = 120$. Injection intra-veineuse de 0 gr. 05 de collargol. Bonne nuit.

4 septembre, malade se trouve bien. Température presque normale. Erysipèle stationnaire.

12 septembre, guérison complète.

OBSERVATION XII (Müller, *Dent. med. Woch.*)

Erysipèle développé à la suite d'un abcès sur le côté gauche du cou, qui s'étendait sur la moitié gauche du visage. En 24 heures il avait atteint l'autre moitié du visage et l'oreille droite.

On fait une injection de 5 cc. d'une solution à 1 %.

L'injection est faite à midi, la température était de $39^{\circ}9$. Le soir, $T = 37^{\circ}7$. Le lendemain, $T = 36^{\circ}7$.

L'érysipèle est arrêté dans sa marche et guérit en peu de jours.

Septicémie

OBSERVATION XIII (Schmidt, *loc. cit.*)

Employé de chemin de fer, 41 ans. Reçu pour écrasement de la jambe droite, le 3 juillet 1902. Les jours suivants frissons ; érysipèle gangréneux grave.

12 juillet, frissons, douleurs fortes dans plusieurs grandes articulations. Etat général infectieux. Dans le sang nombreux streptocoques.

17 au 21 juillet, 7 injections de collargol de 0 gr. 10 chacune.

A partir de la première injection état général amélioré avec persistance de la température élevée due à de nombreux abcès.

Après 8 jours, disparition des streptocoques. Excellent état général, guérison en 8 jours.

Appendicite avec perforation. — Péritonite généralisée

OBSERVATION XIV (Schmidt, *loc. cit.*)

Ouvrier, 18 ans. Bien portant jusqu'à il y a 5 jours. Début brusque par collapsus. Reçu d'urgence à l'hôpital et opéré. On trouve un appendice enflammé, calculs stercoraux libres dans le péritoine. Aucune adhérence. Péritonite généralisée. T = 38°5, P = 125. On injecte dans le péritoine du collargol en solution à 1 % et on résèque l'appendice. Après l'opération, injection intra-veineuse de 0 gr. 08 de collargol et injection de sérum. Amélioration sensible quelques jours après.

Le lendemain, pas de fièvre. Bon état général. Guérison sans incident.

« Si de tels cas guérissent sans le collargol, il est vrai que nous n'avons jamais vu de guérison aussi rapide. »

Fièvre puerpérale

OBSERVATION XV (Schmidt, *loc. cit.*)

Journalière, 24 ans. Avortement au commencement du quatrième mois. Frisson, fièvre, état général grave. Météorisme, tranchées. 2 injections de collargol. La première injection produit cessation des frissons et une amélioration très sensible de l'état général. Après la deuxième injection le malade se trouve tout à fait mieux. Continuation de la température élevée malgré les injections, s'expliquant par une suppuration périutérine qui s'est ouverte dans le vagin deux jours après la deuxième injection.

OBSERVATION XVI (Schmidt, *loc. cit.*)

Journalière, 23 ans. Le 4 décembre, avortement au sixième mois. Frisson, point douloureux dans les reins, dyspnée, toux, palpitations.

7 décembre, pneumonie du lobe inférieur gauche. Souffle systolique à la pointe, peu net. Grosse rate. Utérus senti au-dessus de la symphyse. Douleur à la palpation du paramétrium gauche. Pertes rouges et sales.

9 décembre, fin de la pneumonie.

14 décembre, abcès au-dessus du pubis. Incision. Très fortes douleurs dans l'épaule droite. Etat général très mauvais. Dans les sécrétions vaginales on met en évidence des streptocoques et des staphylocoques.

17 décembre, forte aggravation de l'état général. T = 39°1, P = 124. Injection de 0 gr. 08 de collargol.

18 décembre, Meilleur état général. T = 36°7, P = 92. Le soir, T = 38°4. Deuxième injection de 0 gr. 10.

19 décembre, La malade est encore abattue, mais le pouls et la température sont normaux.

La convalescence s'écoule sans incident et très rapidement.

OBSERVATION XVII (Muller, *loc. cit.*)

Femme, 23 ans. 14 jours après son accouchement est prise d'une fièvre violente et de douleurs péri-utérines. L'exsudat qui s'était formé gagne en quelques jours l'ombilic. Etat général très mauvais. Au quatrième jour de la maladie on fait une injection de collargol. La température tombe de 39°5 à 37°7, l'état général devient meilleur. La patiente, par suite d'une susceptibilité exagérée et par un manque de confiance inexplicable, refuse une nouvelle injection. L'exsudat qui avait déjà régressé, se maintient à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic. A l'occasion du passage d'un gynécologue qui ne connaissait pas

le collargol, on peut faire prendre en deux fois à la malade 3 gr. en frictions, la fièvre tombe complètement et l'exsudat se résorbe en une semaine à peine.

Tétanos

OBSERVATION XVIII (Netter, *Soc. méd. Hop. Paris*)

D. Eugène, 9 ans. Entré le 6 mars 1903 avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale. Le malade semble ankylosé ; le dos est légèrement arqué. Tronc immobilisé ainsi que le cou. Trismus. Rien aux membres qui ne sont pas contractés, pas de Koernig. Intelligence conservée. On note comme solution de continuité une petite plaie des téguments du genou gauche et des placards de stomatite.

Injection sous-cutanée de 20 cc. de sérum antitétanique.

Injection intra-veineuse de 5 cc. de collargol à 2 %.

Sirop de chloral 3 gr.

Les 7, 8, 9, 10 mars, même traitement. Tempér. oscille entre 37° et 38°.

11 mars, amélioration très appréciable. La nuit a été calme malgré suppression du chloral. Le malade ne peut s'asseoir seul. Quelques mouvements de latéralité de la tête.

Injection de collargol et de sérum antitétanique. T = 27°8.

12 mars, contracture persiste, mais pas de nouvelle crise douloureuse.

Il ne souffre plus des reins.

On cesse les injections de sérum antitétanique et de collargol et on lui fait des frictions de collargol.

14 mars, contracture à tendance à régresser ; elle n'existe plus aux petits muscles de la face ; seule persiste la contracture des muscles masséters, des muscles de la nuque et du tronc.

Friction de collargol. 3 bains chauds par jour. T = 37°2.

21 mars, l'enfant s'assied tout seul sur son lit ; les mouvements de latéralité et d'inclinaison de la tête en avant ou en arrière sont à peu près revenus.

Etat général et appétit excellent.

24 mars, le malade se lève ; il persiste un certain degré de trismus.

1^{er} avril, l'enfant est levé et joue toute la journée. Il persiste un léger trismus.

Il quitte l'hôpital le 12 avril.

De l'ensemble de nos observations il résulte que les cas les plus favorables à l'emploi du collargol sont, sans contredit, les affections septiques dues aux microbes vulgaires de la suppuration. Crédé, qui a une habitude particulière des injections intra-veineuses, les indique dans les cas suivants : phlegmons graves, et gangrènes, septicémie généralisée, fièvre puerpérale, pyémie, ostéomyélite, polyarthrite septique, endocardite infectieuse, erysipèle, péritonite, Fischer et Schrage ont rapporté des cas de guérison du charbon par les injections intra-veineuses. Crédé a même l'habitude, lorsqu'il opère des malades septiques, de faire immédiatement après l'opération, pendant que le malade dort encore, une injection intra-veineuse de collargol, quelquefois même l'injection est faite pendant l'opération.

Le collargol a-t-il une action spécifique et pouvons-nous avec Muller le comparer au sérum antidiphthérique et l'employer, comme cet auteur, avec la même confiance ? Evidemment c'est aller un peu loin, cependant nous croyons que nous avons dans le collargol un antiseptique d'une réelle valeur qui peut être un aide puissant dans les infections profondes de l'orga-

nisme, surtout celles dues aux streptocoques et aux staphylocoques ; employé à temps, il peut rendre de grands services aussi bien au chirurgien qu'au médecin, mais il ne faut pas pour cela oublier les médications employées jusqu'ici.

Sous quelle forme emploierons-nous le collargol ? La plupart du temps, surtout lorsqu'on n'aura pas trop attendu, les frictions suffiront ; mais lorsqu'on se trouvera en présence d'un cas grave, où l'intoxication de l'organisme sera profonde, il ne faudra pas hésiter à recourir à la voie intra-veineuse qui, en des mains prudentes et expérimentées, n'offre pas tous les inconvénients dont on l'a accusée ; même dans ces cas on pourra utiliser, en même temps que les injections intra-veineuses, les frictions à moins que l'état de la peau ne permette pas l'absorption.

CONCLUSIONS

- I. — Le collargol, appelé encore argent colloïdal, argent soluble (lösliches Silber) est, suivant les uns, une forme allotropique de l'argent, suivant les autres, un sel d'argent, du collargolate d'ammoniaque (Hanriot).
- II. — Injecté dans les veines de l'oreille du lapin, le collargol se répartit très rapidement dans l'organisme : dans le cœur, la rate, les reins, l'intestin et surtout dans les poumons et le foie. L'élimination se fait très vite et en majeure partie par l'intestin (Klimmer, Beyer).
- III. — Le collargol injecté dans les veines du chien est toxique, mais à des doses relativement considérables. La dose de 0 gr., 10 par kilogr., injectée d'une seule fois, produit de l'œdème pulmonaire amenant la mort de l'animal par asphyxie.
A l'autopsie, on constate, outre les lésions pulmonaires, une congestion intestinale surtout marquée au niveau du duodénum et du rectum, liée à l'élimination du collargol.

IV. — Dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de dire si le collargol agit par action microbicide ou par action catalytique.

V. — En thérapeutique, le collargol, en injections intra-veineuses, est indiqué dans les maladies septiques graves où il faut agir rapidement

Vu :

Le Président de la Thèse

SOULIER.

Vu :

Le Doyen,

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 23 novembre 1903.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- 1869 RAULIN. — Études chimiques sur la végétation. *Annales des sciences naturelles*. Botanique XI.
WÜRTZ. — *Dictionnaire de chimie*, 2^e sup., t. I.
ROGER. — Le Foie. *Collection Leauté*.
- 1896 CRÉDÉ et BEYER. — *Silber und silbersalze als antiseptica*, Leipsig.
— CRÉDÉ. — Silber als Antisepticum in chirurgischer und bacteriologischer Beziehung. *Congrès des chirurgiens allemands*.
- 1897 CRÉDÉ. — Silber als inneres und æusseres Antisepticum. *Archiv. f. klin. Chir.*
- 1898 CRÉDÉ. — Lösliches metallisches Silber als Heilmittel. *Klin. therap. Woch.*, avril.
— DIECKERHOFF. — Septicémie hémorragique. *Berlin. thierärztliche Woch.*, n° 46.
— EVERS. — Dysenterie des veaux. *Berlin. thierärztliche Woch.*, n° 46.
- 1900 BRUNNER. — Ueber das lösliche Silber und seinen therapeutischen Werth. *Forschr. d. Med.*, n° 20.
— KLIMMER. — *Zeits. f. Thiermedizin*, t. II, fasc. IV.
— KUNZ KRAUZE et LANGE. — Chemische Beiträge zur Silbertherapie. *Therapeutische Monatshefte*, p. 429 et 539.
- 1901 ATHANASIU et COUPARENCO. — Protargol en inj. intra-veineuses. *Jour. de physiologie et pathologie générale*, janvier.

- 1901 CRÉDÉ. — Lœsliches Silber als inneres Antisepticum. *Berlin. Clin. Woch.*, n° 31.
- BREDIG. — *Anorganische Fermente*, Leipzig.
- FISCHER. — Charbon. *Münchener med. Wochenschrift*, n° 47.
- 1902 BEYER. — La répartition du collargol dans l'organisme. *Münchener med. Woch.*, n° 8.
- COHN. — Le collargol dans les infections expérimentales. *Centralblatt für Bacteriologie*, bd. XXXII, orig. n° 11.
- CRÉDÉ. — *Münch. med. Woch.*, n° 8.
- KLOTZ. — Endocardite septique guérie par le collargol. *Deutsche med. Woch.*, n° 26.
- MULLER. — Les injections intra-veineuses dans les fièvres septiques. *Deutsche med. Woch.*, n° 11.
- MOUTARD-MARTIN. — Les injections de collargol dans la pneumonie. *Société méd. des Hôp. de Paris*, 25 décembre.
- NETTER. — Le collargol dans les maladies infectieuses. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 18 décembre.
- RENON. — Les injections d'argent en thérapeutique. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 25 décembre.
- SCHRAGE. — Charbon guéri par les injections intra-veineuses. *Allgemeine Central Zeitung*, n° 64.
- STAMMPF. — Dysenterie des veaux. *Zeitschrift für Tiermedizin*, p. 284.
- SOULIER et MOREL. — Exp. de Raulin. *Lyon médical*.
- WENCKEBACH. — Deux cas d'endocardite septique guéris par les inj. intra-veineuses. *Therapie der Gegenwart*, février.
- 1903 BROCADET. — Du collargol. *Union pharmaceutique*, janvier.

- 1903 CRÉDÉ. — Die Behandlung septischer Erkrankungen mit intravenösen Collargolinjectionen. *Arch. f. klin. Chir.*, LXIX.
- DANLOS et COTHEREAU. — Préparation du collargol. *Bulletin de la Société de thérapeutique de Paris.*
- HANRIOT. — Sur le collargol. *Comptes-Rendus de l'Académie des sciences*, 16 mars et 15 juin.
- La nocivité de l'argent. *La Nature*, 24 et 31 janvier.
- LEGENDRE. — Endocardite ulcéreuse traitée par injections intra-veineuses. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 juillet.
- FEILLARD. — Le collargol dans le traitement des angines avec adénopathie. *Th. de Paris*, 1902-1903.
- NETTER. — Communication à la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 22 janvier et 17 avril.
- NETTER. — L'argent colloïdal et ses applications thérapeutiques. *Lyon médical*, avril.
- Communication à la Société de médecine de Lyon. *Lyon médical*, avril.
- SCHMIDT. — Action des injections intra-veineuses de collargol dans les septicémies. *Deut. med. Woch.*, 16 avril.

ERRATA

Page 11, ligne 24, *au lieu de* pillules, *lire* pilules.

— 12 — 17 — considéré, *lire* considérés.

— 12 — 30 — collaïdal, *lire* colloïdal.

— 16 — 10 — en leur qualité de colloïdes, ils sont
précipités, *lire* en sa qualité de
colloïde, il est précipité.

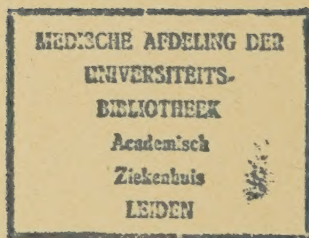
— 24 — 16 — catalyptique, *lire* catalytique.

— 34 — 4 — légers mais, ennuyeux, *lire* légers
mais ennuyeux,

— 50 — 2, après le collargol agit, ajouter par hyperleu-
cocytose.

— 51 — 18, *au lieu de* sienen, *lire* seinen.

— 53 — 17 — *Lyon médical*, avril, *lire* *Presse mé-
dicale*, 11 février.



g B 24:2